# TRATAMENTUL CU TOPIRAMAT ÎN SINDROMUL WEST, COINCIDENŢĂ SAU REALITATE?

**Ileana Benga, Mihaela Vinţan**
*Clinica Neuropsihiatrie Infantilă, Cluj-Napoca*

## INTRODUCERE

Sindromul West (SW) este recunoscut ca fiind o encefalopatie epileptică dependentă de vârstă, şi este considerat ca un răspuns nespecific al creierului imatur la o mare varietate de insulturi de natură multietiologică. Prognosticul sindromului West depinde de etiologie şi de tipul leziunilor cerebrale; de regulă, evoluţia este nefavorabilă, doar 5% dintre cazuri vor avea o dezvoltare normală sau rămân cu sechele uşoare. Mulţi autori îl apreciază ca o formă de epilepsie netratabilă.

Protocoalele terapeutice folosite pe plan mondial în tratamentul sindromului West recomandă:

- *ACTH şi corticosteroizii* – printre cele mai eficiente mijloace terapeutice pentru spasmele infantile. Este recunoscută superioritatea ACTH-ului faţă de Prednison sau Hidrocortizon. Există protocoale multiple, diferite, în ceea ce priveşte dozele folosite şi durata terapiei.
- *Vigabatrin* – este eficient în toate cazurile de sindrom West, indiferent de etilogie, este antiepilepticul de primă linie în spasmele infantile din scleroza tuberoasă, unde este apreciat ca fiind chiar mai eficient decât ACTH-ul (Chiron, 1994; Aicardi, 1996; Vigevano, 1997; Dulac, 2002, citaţi de Benga 2003).
- *Valproatul* – este considerat cu eficienţă identică sau mai bună decât ACTH, nu este însă un antiepileptic de primă alegere la sugari datorită hepatotoxicităţii crescute la această vârstă, mai ales că dozele recomandate de unii autori (autorii japonezi) ajung la 100-300 mg/Kg/zi.
- *Benzodiazepinele* – în special Nitrazepam, Clobazam, Clonazepam, pot fi uneori eficiente în controlul spasmelor infantile, aspectul electroencefalografic este însă puţin influenţat de benzodiazepine. Efectele secundare importante, datorită necesităţii folosirii unor doze mari – hipotonie importantă, hipersecreţie bronşică cu tulburări respiratorii (mai ales pentru Clonazepam, Nitrazepam), precum şi rata recăderilor mai mare comparativ cu cea a steroizilor, a determinat limitarea lor (Clonazepam) din terapia SW sau utilizarea doar în cazurile rezistente (Nitrazepam).
- *Piridoxina* – este recomandată de autorii japonezi (Watanabe, Ohtsuka, 1994, citaţi de Benga, 2003), ca tratament de primă alegere sau în momentul în care tratamentul cu ACTH se dovedeşte ineficient, ori la apariţia recăderilor; rata de control a spasmelor infantile se menţine însă destul de scăzută – 10-29%, iar terapia trebuie menţinută toată viaţa (Benga, 2003).
- *Terapia cetogenă* – pare să fie eficientă în sindromul West, la cazurile ce nu răspund la steroizi sau Vigabatrin. Experienţa este redusă însă în SW.
- *Terapia chirurgicală* – este din ce în ce mai mult folosită în ultimii ani. Vizează rezecţia ariilor cerebrale cu displazii corticale, a calcifierilor cerebrale din scleroza tuberoasă sau a chisturilor arahnoidiene, precum şi a zonelor considerate a fi responsabile de geneza crizelor. Identificarea zonelor epileptogene necesită însă investigaţii de tip neuroimagistic şi neurofiziologic foarte complexe.
- *Antiepilepticele noi* – de tipul Lamotrigine, Topiramat, Felbamat, Tiagabin – au fost raportate ca fiind eficiente în tratamentul unor forme de SW, experienţa folosirii acestor antiepileptice la copii fiind deocamdată redusă. Topiramat-ul este unul dintre antiepilepticele noi, cu mecanisme de acţiune multiple, care şi-a dovedit eficienţa în mai multe studii dublu-orb controlate, ca terapie de asociere în epilepsiile copilului cu crize parţiale, crize tonico-clonice primar generalizate sau crizele din sindromul Lennox-Gastaut. Topiramatul este recomandat ca terapie de asociere în SW, până în prezent nu sunt însă suficiente date pentru a confirma eficienţa lui în acest sindrom epileptic. În unul dintre studii, realizat de Glauser şi colab. în 1999, la 5 copii cu spasme infantile refractare, sugari cu vârste între 23,5-29,5 luni, cu topiramat în doze între 11-38,5 mg/Kg/zi, au

fost raportate rezultate favorabile (Maria L Buck, 2001). De asemenea, recomandările firmei producătoare pentru administrarea Topiramat-ului sunt de la vârsta de 2 ani, or este cunoscut faptul că vârsta maximă de debut a sindromului West este între 3-10 luni, deşi Dulac, în 2002, evaluează limitele de debut ale acestei encefalopatii epileptice de la naştere până la vârsta de 5 ani.

## PREZENTARE DE CAZ

### Istoricul bolii actuale

Pacienta LM se internează în Clinica Neuropsihiatrie Infantilă, Cluj-Napoca, la vârsta de 5 luni (nov. 2000), pentru manifestări critice cerebrale, debutate cu o săptămână anterior internării, crize cu aspect de spasme în flexie, ce apar în salve la trezire (2-4 salve a 4-10 spasme). Pacienta provine din nordul ţării, a fost internată în Spitalul Judeţean Teritorial, unde pe baza aspectului clinic al crizelor şi aspectului EEG, care a evidenţiat hipsaritmie, a fost diagnosticată cu sindrom West.

Menţionăm faptul că debutul crizelor a fost la 3 săptămâni după administrarea vaccinului Antipolio şi DiTePer. Examinările paraclinice efectuate în teritoriu au evidenţiat un sindrom anemic (Ht-32,2%, cu hipocromie şi microcitoză), discrete semne inflamatorii (VSH – 16/40 mm/H, proteina C – negativă), uşor sindrom de hepatocitoliză (TGO – 59 UI/L; TGP – 59 UI/L; valorile normale pentru ambele enzime = 40 UI/L); semne paraclinice de rahitism (FA – 841 HU/L; Ca $^{2+}$ – 2,25 mmol/L, P – 1,52 mmol/L).

Datorită unor antecedente apropiate de viroză respiratorie (rinofaringită) şi a examinărilor paraclinice în teritoriu s-a pus problema unei cauze postinfecţioase a bolii, motiv pentru care s-a administrat terapie antiinflamatorie (Dexametazona; ?-globulină IV, o priză de 2,5g) a mai primit de asemenea, terapie cu hepatoprotectoare (Silimarină); preparate de calciu, precum şi Fenobarbital p.o. în doză de 5 mg/Kg/zi, terapie sub care continua să prezinte crize.

#### Antecedentele heredocolaterale

Părinţi tineri, sănătoşi (mama – 25 ani), fără antecedente de epilepsie sau boală neurologică în familie.

#### Antecedentele personale fiziologice

Al doilea copil, provenit din a doua sarcină, mama cu o infecţie de tract urinar inferior la vârsta gestaţională de 3 luni, fără tratament antibiotic, disgravidie tardivă, cu valori crescute ale tensiunii arteriale (nu avem date precise despre valorile reale ale TA), fără să fie prezente alte semne de eclampsie; naştere la termen, spontană, prezentaţie craniană, greutatea la naştere – 3800g, scor APGAR – 10, fără icter perinatal.

#### Examen somatic

Elemente discrete de dismorfism facial, cu epicantus, nas mic cu baza largă, gura mică triunghiulară, pată mongoloidă; semne clinice de rahitism – mătănii costale, torace evazat la baze; ficat la 2,5 cm sub rebordul costal, cu margine rotunjită, consistenţă de organ.

#### Examen neurologic

Retard în dezvoltarea psihomotorie (nivel de dezvoltare motorie şi psihică – 2 luni); perimetrul cranian – 41 cm (în limite normale), cu fontanela anterioară deschisă, 2/1cm, normotensivă; creastă metopică; fără modificări de reflexe osteotendinoase şi cutanate, fără reflexe patologice. Sunt prezente însă discrete semne extrapiramidale (hipersalivaţie, distonii axiale şi la nivelul membrelor inferioare) – în limitele nivelului de dezvoltare psihomotor.

#### Examen EEG la internare

Traseu de veghe şi somn natural cu aspect de hipsaritmie tipică.

Examinările paraclinice efectuate în clinica noastră au evidenţiat leucocitoză (L – 13.300/mm$^3$), cu predominanţa neutrofilelor în tabloul sangvin (N – 80%), fără alte semne inflamatorii (VSH – 2-6-10-15 mm/H), probele hepatice au fost în limite normale (TGO – 7 UI/L, TGP – 7UI/L, Ty – 2UML), nu s-au constatat semne paraclinice de rahitism (Ca 2+ – 4,5 mEq/L, P – %,37 mEq/L, FA – 145 UI/L), valorile glicemiei, amoniemiei, echilibrul acido-bazic au fost în limite normale.

Ecografia abdominală nu a evidenţiat modificări ale organelor abdominale (ficat, splină, rinichi). Ecografia transfontanelară evidenţiază un sistem ventricular simetric, normal conformat, nedilatat, ţesut cerebral cu ecostructură normală.

Fiind întrunită triada clasică spasme infantile, retard psihomotor, hipsaritmie, s-a interpretat cazul ca SW. Etiologia rămâne însă discutabilă, se pune în discuţie o posibilă cauză infecţioasă cu determinism sistemic (viroza respiratorie din antecedentele recente internării, cu reacţia hepatică tranzitorie); de asemenea, nu putem exclude o cauză antenatală (evoluţia patologică a sarcinii, elementele dismorfe, debutul precoce al spasmelor infantile pledează în acest sens). Unul dintre neajunsuri este faptul că nu s-au efectuat examinări imagistice cerebrale de o mai mare sensibilitate, motiv pentru care nu putem exclude eventuale malformaţii cerebrale, de genul tulburărilor de migrare neuronală, tulburări de girare;

valorile normale ale examinărilor paraclinice metabolice (probe hepatice, glicemie, acid uric, amoniemie, echilibru acido-bazic) au eliminat, într-o oarecare măsură, posibilitatea unei boli neurometabolice.

La internare (20.11.2000), s-a continuat terapia cu Fenobarbital (PB) – 5 mg/Kg/zi, la care s-a asociat B-complex sirop, Vigantol 5 pic/zi.

Sub terapia cu PB, în primele zile de la internare, continuă să prezinte crize, cu aspect de spasme epileptice în flexie sau extensie, simetrice, în salve de 2-10 spasme, ce apar pe fondul unei agitaţii psihomotorii extreme; crizele sunt corelate cu trezirea din somn. În ideea cupării rapide a crizelor, ţinând cont de acţiunea rapidă a benzodiazepinelor, precum şi de efectul piridoxinei (vit B6) în SW, se introduce în terapie, în 20.11.2000, Vitamina B6 (1/2 cp/zi) şi Clonazepam (Rivotril) 0,03 mg/Kg/zi – terapie care a fost administrată timp de 5 zile, perioadă în care nu se mai sesizează clinic spasmele infantile, însă persistă agitaţia psihomotorie extremă. Deoarece agitaţia psihomotorie a fost interpretată în context critic, se asociază la tratament Acid valproic (VPA), în doză iniţială de 10 mg/Kg/zi, Superprednol 0,06 mg/Kg/zi (s-a temporizat ACTH din cauza vaccinului antipolio), şi se sistează terapia cu PB. După sistarea terapiei cu PB şi sub asocierea VPA 10 mg/Kg/zi, Clonazepam 0,03 mg/Kg/zi, B6 125 mg/zi (15 mg/Kg/zi), Superprednol 0,06 mg/Kg/zi, Vigantol 5 pic./zi, reapar spasmele infantile, 1-3 salve/zi cu 3-25 spasme/salvă, crizele fiind şi de această dată precedate şi succedate de agitaţie psihomotorie extremă care tulbură somnul copilului, ce ajunsese la câteva zeci de minute pe zi. În acest context, se recurge la o titrare mai rapidă a dozei de VPA, fiind crescută după 2 zile la 14mg/Kg/zi, şi apoi la 21 mg/Kg/zi, asociat la restul terapiei; pacienta continuă să prezinte zilnic 1-2 salve a 2-4 spasme, asociat agitaţiei psihomotorii marcate, care atinge apogeul în 02.12.2000. În această situaţie, din 02.12.2000 se asociază la terapie Diazepam (DZP) 0,7 mg/Kg/zi p.o, intermitent intrarectal şi ulterior, Nitrazepam (NZP) 0,23 mg/Kg/zi; terapie care nu reuşeşte să amelioreze prea mult situaţia; pacienta rămânând extrem de agitată, din 04.12.2000, se înlocuieşte terapia cu Superprednol cu ACTH. În 05.12.2000 sub schema terapeutică – VPA 21 mg/Kg/zi, Clonazepam 0,03 mg/Kg/zi, B6 15 mg/Kg/zi, DZP 0,7 mg/Kg/zi, NZP 0,23 mg/Kg/zi, ACTH (Cortrosyn 0,25 ml/zi IM, 3 zile consecutiv zilnic, ulterior aceeaşi doză administrată la interval de 3 zile), Vigantol 5 pic/zi – fetiţa continuă să prezinte crize, salve de până la 25 spasme, asociate de aceeaşi agitaţie psihomotorie extrem de marcată; în această situaţie, în 05.12.2000, se decide introducerea în terapie de Topiramat (Topamax) în doză de 1 mg/Kg/zi. A doua zi (06.12.2000) pacienta nu mai are nici o criză, este liniştită atât în somn cât şi în stare de veghe, se îmbunătăţeşte din punct de vedere psihic, devine mai atentă, mai interesată de mediu, începe să gângurească, achiziţii care au continuat şi în zilele următoare, iar crizele au dispărut total din 06.12.2000. Examinarea EEG de control efectuată în 11.12.2000, la 6 zile de la introducerea terapiei cu Topiramat, evidenţiază un traseu de fond bine organizat pentru vârstă, cu dispariţia hipsaritmiei şi fără aspecte iritative. Se creşte doza de Topiramat la 2 mg/Kg/zi şi se începe scăderea progresivă a celorlalte antiepileptice, până la sistare, doza de ACTH fiind spaţiată la 5 zile. Din 14.12.2000 se scade doza de Vigantol la 2 pic/zi. Este externată în 22.12.2000, fără crize, fără tablou neurologic, cu nivel de dezvoltare în limitele vârstei cronologice, cu următoarea schemă terapeutică: Topiramat – 3 mg/Kg/zi (25 mg/zi), ACTH – încă 2 doze la interval de 5 zile apoi sistare, profilaxia rahitismului cu Vigantol 2 pic./zi.

După cum se vede, am fost nevoiţi să modificăm prea repede schema terapeutică din cauza lipsei de răspuns şi a simptomelor intolerabile.

Pentru o mai bună înţelegere a cazului, vom prezenta alăturat un grafic al evoluţiei crizelor în funcţie de medicaţia primită.

## DISCUŢII

Din punctul nostru de vedere, evoluţia pacientei a fost dramatică, de la o zi la alta, mai ales din punctul de vedere al agitaţiei psihomotorii, deciziile terapeutice fiind impulsionate de această evoluţie.

Privind retrospectiv cazul, ne punem câteva întrebări:

**1. Agitaţia psihomotorie se putea datora altor cauze?**

Pacienta era echilibrată cardio-vascular şi respirator, examenul pe aparate şi sisteme nu a evidenţiat aspecte patologice şi tot ce a fost patologic a dispărut după introducerea de Topamax.

S-ar putea pune problema unei supradozări de vitamină D (Vigantol 5 pic./zi); pacienta nu a prezentat însă alte semne de supradozare a vitaminei D (vărsături, deshidratare); doza crescută de Vigantol a fost menţinută încă 6 zile după dispariţia agitaţiei psihomotorii, concomitent cu introducerea terapiei cu Topiramat.

Agitaţia psihomotorie putea fi, de asemenea, efect secundar al terapiei cu PB, la care poate să apară ca efect paradoxal această virare comportamentală, însă aceasta a continuat încă mult timp după sistarea acestei terapii.

Am putea încadra această tulburare comportamentală şi în contextul terapiei cu ACTH, care poate

*Tabelul 1*

| Data | 20.11 | 21.11 | 22.11 | 23.11–26.11 | 27.11 | 28.11 | 29.11 | 30.11 | 1.12 | 2.12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Medicaţia primită (mg/Kg/zi)** | **PB – 5**<br>**Bcomplex**<br>**Vigantol**<br>– 5 pic. | “<br>“<br>“ | PB – 5<br>B6 – 15<br>Vig. – 5<br>**Rivotril**<br>– 0,03 | “<br>“<br>“<br>“ | “<br>“<br>“<br>“<br>**VPA** – 10 | Sistare<br>“<br>“<br>“<br>“ | –<br>“<br>“<br>“<br>“<br>**Super-prednol**<br>– 0,06 | –<br>“<br>“<br>“<br>“<br>14<br>“ | –<br>“<br>“<br>“<br>“<br>“<br>**DZP** – 0.25 | –<br>“<br>“<br>“<br>“<br>“<br>“<br>**NZP** – 0,15 |
| **Crize Salve/crize per salvă/sec.** | 2/4 – 6/10” | – | – | – | 2/5/20 | 1/6/30 | 2/3 – 5/10<br>DZP 2,5 mg i.r. | 5/3 – 4/60<br>DZP 2,5 mg i.r. | 1/14/90 | 15/5 – 9/10<br>– 60 |
| **Agitaţie psihomotorie** | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | ++++ | +++++ | +++++ |

| Data | 3.12 | 4.12 | 5.12 | 6.12 | 7.12 | 8.12 | 9.12 | 10.12 | 11.12 | 12.12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Medicaţia primită (mg/Kg/zi)** | B6 – 15<br>Vig. – 5<br>Rivotril– 0,03<br>VPA – 14<br>Superpred-nol – 0,06<br>DZP – 0,7<br>NZP – 0,23 | “<br>“<br>“<br>“<br>sistare<br>“<br>“<br>**ACTH** | “<br>“<br>sistare<br>21<br>–<br>“<br>“<br>ACTH<br>**TPM** – 1 | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>“<br>ACTH<br>“ | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>“<br>–<br>“ | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>0,6<br>“<br>–<br>“ | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>“<br>ACTH<br>“ | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>“<br>–<br>“ | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>0,375<br>“<br>–<br>2 | “<br>“<br>–<br>“<br>–<br>“<br>0,16<br>“<br>ACTH<br>“ |
| **Crize Salve/crize per salvă/sec** | 1/2/10 | 1/2/10 | 2/5 – 25/90 | – | – | – | – | – | –<br>EEG | – |
| **Agitaţie psihomotorie** | +++++ | +++++ | +++++ | –<br>atentă, gângureşte | – | – | – | – | –<br>ameliorată psihic, intermitent grimaserii | –<br>Mai are perioade de inatenţie |

| Data | 13.12 | 14.12 | 15.12 | 16.12 | 17.12 | 18.12 | 19.12 | 20.12 | 21.12 | 22.12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Medicaţia primită (mg/Kg/zi)** | B6 – 15<br>Vig. – 5<br>VPA – 14<br>DZP – 0,16<br>NZP – 0,23<br>TPM – 2<br>– | “<br>2 pic.<br>“<br>sistare<br>0,15<br>“<br>– | “<br>“<br>“<br>–<br>0,08<br>“<br>– | “<br>“<br>“<br>–<br>sistare<br>“<br>– | “<br>“<br>“<br>–<br>–<br>“<br>ACTH | “<br>“<br>16<br>–<br>–<br>3<br>– | “<br>“<br>–<br>–<br>–<br>“<br>– | “<br>“<br>–<br>–<br>–<br>“<br>– | “<br>“<br>–<br>–<br>–<br>“<br>– | B6 – 15<br>Vig. – 2<br>–<br>–<br>–<br>TPM – 3<br>ACTH |
| **Crize Salve/crize per salvă/sec** | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| **Agitaţie psihomotorie** | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |

da ca efect secundar agitaţie psihomotorie; tulburarea era prezentă însă mult timp înainte de introducerea acestei terapii, iar terapia cu ACTH a continuat încă 2 săptămâni după controlul crizelor şi dispariţia agitaţiei.

Susţinem etiologia cerebrală critică a agitaţiei psihomotorii, deoarece salvele de spasme infantile erau întotdeauna precedate, şi mai ales succedate, mult timp după oprirea lor, de agitaţie psihomotorie extremă, cu plâns ce nu putea fi consolat, atât ziua cât şi noaptea cu marcată perturbare a somnului.

**2. Schema terapeutică poate fi combătută (medicaţia aleasă şi dozele folosite)?**

Am urmat atitudinile terapeutice recomandate în SW:

- *Benzodiazepine – Clonazepam* – doza a fost la limita inferioară recomandată. Din experienţa noastră, Clonazepam-ul are efect la doze mici sau deloc, creşterea dozelor aducând mai degrabă efecte secundare decât ameliorarea crizelor.
- *Acidul valproic* – poate fi considerat la doză subterapeutică (21 mg/Kg/zi), administrarea acestei terapii s-a făcut însă cu prudenţă, ţinând cont de vârsta pacientei, prezenţa comedicaţiei şi de sindromul de hepatocitoliză pe care l-a avut la debutul bolii.
- *Piridoxina, terapia steroidiană* – sunt medicaţii recomandate pentru tratamentul SW, iar dozajul lor considerăm că a fost corespunzător.

**3. Care dintre antiepileptice a cupat spasmele infantile?**

În momentul introducerii terapiei cu Topiramat, pacienta se afla sub terapie cu: VPA – 14 mg/Kg/zi, NZP – 0,23 mg/Kg/zi, DZP – 0,07 mg/Kg/zi, Piridoxină – 15 mg/Kg/zi, ACTH. Terapia cu VPA – o avea deja de 7 zile, timp relativ scurt pentru un nivel „steady state", iar Diazepam-ul şi Nitrazepam-ul de 4 zile, timp suficient pentru ca aceste antiepileptice să-şi facă efectul. Din terapia cu ACTH – pacienta a primit prima doză în ziua precedentă introducerii TPM, iar a doua doză în ziua introducerii TPM – timp insuficient pentru ca aceasta să-şi facă efectul.

**4. Medicaţia a cupat crizele?**

Este o întrebare al cărei răspuns este dificil de dat. Pacienta prezentată a răspuns de la prima doză de Topiramat. Este cunoscut faptul că sunt pacienţi care reacţionează la doze foarte mici de Topiramat, precum şi pacienţi care necesită doze foarte mari pentru apariţia răspunsului terapeutic; oricum, doza folosită de noi se situează sub dozele folosite de alţi autori, 11-38,5 mg/Kg/zi, la fel vârsta la care s-a administrat Topiramat-ul este mult mai mică comparativ cu copii luaţi în studiu de autorii citaţi anterior. Evoluţia ulterioară a pacientei nu exclude un SW benign, cuparea crizelor ar putea fi explicată prin maturarea cerebrală. Poate însă aceasta să apară de la o zi la alta?

Literatura de specialitate consultată nu ne-a permis să găsim un răspuns faţă de evoluţia excepţională a acestui caz dramatic la un anumit moment.

## EPILOG

Pacienta a fost urmărită timp de 2 ani după externare. Iniţial, doza de Topiramat a rămas aceeaşi – 25mg/zi, chiar dacă ea a crescut în greutate; nu a mai prezentat nici un fel de crize, iar dezvoltarea ei psihomotorie a fost normală, motiv pentru care după 1 an s-a sistat şi această terapie. În prezent, prezintă terapie, nu prezintă crize, prezintă dezvoltare neuropsihică normală şi unele capacităţi cognitive care depăşesc vârsta cronologică.

Suntem convinşi, cazul prezentat poate suscita idei divergente, motiv pentru care suntem deschişi şi la alte opinii sau discuţii în ceea ce priveşte acest caz.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ


1. **Buck LM** – Topiramate for the Management of Seizures in Children. *Medscape*, 2001.
2. **Benga I** – Tratat Elementar de Neurologie Pediatrică, Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2003, 179-190.
3. **TOPAMAX®** – Prospect, Distribuitor: CILAG AG/ LTD – Shaffhausen/Elveţia.